

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

(2)

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 307/62, C07H 7/02, 7/027	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/03853 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Januar 1999 (28.01.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH98/00271 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. Juni 1998 (23.06.98) (30) Prioritätsdaten: 1748/97 16. Juli 1997 (16.07.97) CH 19/98 8. Januar 1998 (08.01.98) CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): ENCO ENGINEERING CHUR AG [CH/CH]; Sägenstrasse 97, CH-7000 Chur (CH). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): OKLOBDZIJA, Milan [HR/HR]; Oboj 20/1, 10000 Zagreb (HR). HOHNJEC, Marjjan [HR/HR]; Nasicka 17, 10000 Zagreb (HR). (74) Anwalt: LAUER, Joachim; Hug Interlizenz AG, Nordstrasse 31, CH-8035 Zürich (CH).		(81) Bestimmungsstaaten: CA, CN, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ASCORBATE (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ASCORBAT (57) Abstract <p>According to the inventive method, 2-keto-L-gulonic acid is converted to 2-keto-L-gulonic acid ester in a two-stage esterification process, before being further processed to ascorbate. The two-stage esterification enables efficient removal of the water introduced by the starting materials and arising in the reaction from the reaction solution. Said water removal from the reaction balance brings about an increase in esterification yields and a reduction in side products during the lactonization step as a result of the anhydrous ester, thereby economically enabling greater yields and higher purity of the synthesized ascorbate.</p> (57) Zusammenfassung <p>Bei dem beschriebenen Verfahren wird 2-Keto-L-Gulonsäure in einem zweistufigen Veresterungsprozess zu 2-Keto-L-Gulonsäureester umgesetzt, bevor dieses dann zu Ascorbat weiterverarbeitet wird. Die Zweistufigkeit der Veresterung erlaubt es, das durch die Ausgangsstoffe eingetragene und das bei der Reaktion entstehende Wasser wirkungsvoll aus der Reaktionslösung zu entfernen. Diese Entfernung des Wassers aus dem Reaktionsgleichgewicht hat zur Folge, dass einerseits die Veresterung mit erhöhter Ausbeute verläuft und andererseits infolge des wasserfreien Esters im Laktonisierungsschritt weniger Nebenprodukte entstehen. Dadurch werden in wirtschaftlicher Weise sowohl eine grössere Ausbeute, als auch eine höhere Reinheit des synthetisierten Ascorbats erzielt.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Verfahren zur Herstellung von Ascorbat

TECHNISCHES GEBIET

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Ascorbat, welches Vorstufe für Ascorbinsäure ist, ausgehend von 2-Keto-L-gulonsäure, bei welchem 2-Keto-L-gulonsäureester mit einem Alkanol und in Gegenwart einer wenigstens katalytischen Menge Säure gebildet wird.

STAND DER TECHNIK

Obschon Vitamin C (Ascorbinsäure) in vielen natürlichen Substanzen vorhanden ist, verwendet man für die industrielle Herstellung synthetische Methoden. Die am meisten angewendeten Verfahren beruhen dabei auf der mehr oder weniger modifizierten sogenannten Reichstein-Synthese (Reichstein und Grüssner, Helv. Chim. Acta 17, 311 (1934)), die von Glucose ausgeht. Dabei tritt Diaceton-2-keto-L-gulonsäure als Zwischenprodukt auf.

In neuerer Zeit wurden für die Ascorbinsäuresynthese auch biotechnologische Verfahren vorgeschlagen, bei denen 2-Keto-L-gulonsäure durch Fermentationsprozesse gewonnen wird (z.B. EP 0 278 447; Jap.Pat. 40154/1976; EP 0 292 303). 2-Keto-L-gulonsäure wird aus der Fermentationslösung als Monohydrat isoliert und in zwei Schritten mit der Reichsteinsynthese ähnlichen Methoden zu

Ascorbat umgesetzt, welches danach zu Vitamin C weiterverarbeitet werden kann.

In einer ersten Stufe wird 2-Keto-L-gulonsäure üblicherweise mit einem niederen Alkanol, vorzugsweise Methanol oder Aethanol, verestert, dies in Gegenwart eines sauren Katalysators, z.B. Schwefelsäure, Salzsäure, Sulfonsäuren oder stark sauren Ionentauscherharzen. In einem zweiten Schritt wird der entstandene Ester in Gegenwart von Basen wie Natriumbicarbonat oder Natriumhydroxid zu Natriumascorbat laktonisiert. Dieses Ascorbat kann anschliessend über einen Ionenaustauschprozess zu Ascorbinsäure umgesetzt werden.

Ein Hauptproblem der oben beschriebenen Veresterungs-/Laktonisierungsreaktion ist die Anwesenheit von Wasser im Reaktionsgemisch. Ein Äquivalent Wasser wird als Kristallwasser mit dem Ausgangsprodukt 2-Keto-L-gulonsäure Monohydrat ins Reaktionsgemisch gebracht, ein weiteres entsteht bei der Veresterung, ein drittes bei der Laktonisierung. Bei der Veresterung beeinflusst Wasser die Lage des Reaktionsgleichgewichts zu Ungunsten des Esters, was in einer kleineren Ausbeute resultiert. Im Laktonisierungsschritt begünstigt Wasser zusätzlich in Anwesenheit von Basen Nebenreaktionen, die zu einer Gelbfärbung des Produktes Ascorbat führen. Entsprechend schwierig wird es bei grossem Wasseranteil im Reaktionsgemisch, Vitamin C in genügender Reinheit und Weissheit herzustellen. Zudem wird bei Anwesenheit von Wasser ein Teil des Esters hydrolysiert und verursacht Verluste bei der Abtrennung des Natriumascorbats, das nach der Laktonisierung als Feststoff aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt wird. Je höher der Wasseranteil in der Mutterlauge, desto grösser ist die Löslichkeit des Natriumascorbats und damit auch der Verlust mit der Mutterlauge.

Die Ausbeuten in Veresterung/Laktonisierung obiger Art liegen typischerweise bei 90 Prozent, die Reinheit des Ascorbats bei 89 Prozent.

Um den Wassergehalt bei der Veresterung zu reduzieren, sind verschiedene Methoden vorgeschlagen worden. Wasser kann während der Reaktion durch fortwährendes Abdestillieren des Wasser/Alkoholgemisches, Behandeln des Destillates mit Molekularsieben und Rezyklisierung des so getrockneten Alkohols entfernt werden (Pol. Pat. 57.042; Pol. Pat. 57.573). Als eine andere Möglichkeit wurde das während der Reaktion fortwährende Abdestillieren des Wasser/Alkoholgemisches und Ersatz mit frischem trockenem Alkohol erwähnt [EP 0 535 927]. Dabei muss in beiden Fällen eine grosse Menge Alkohol mit entsprechend grossem Energieaufwand abdestilliert werden. Ausserdem werden Reaktionszeiten von bis zu 10 Stunden notwendig, mit der Gefahr von Zersetzung und Nebenreaktionen.

Ein weiteres Problem tritt bei der Verwendung von fermentativ hergestellter 2-Keto-L-gulonsäure auf, die teilweise starke Verunreinigungen wie Proteine, Ausgangsstoffe und bei Nebenreaktion in der Fermentation entstandene Säuren enthalten kann. Solche Verunreinigungen sind schwierig abzutrennen und können den Reaktionsablauf und die Reinigung des Endproduktes Ascorbinsäure ungünstig beeinflussen.

DARSTELLUNG DER ERFINDUNG

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, das Verfahren der eingangs genannten Art hinsichtlich Ausbeute, Reinheit und Wirtschaftlichkeit zu verbessern. Diese sowie weitere Aufgaben werden gemäss der vorliegenden Erfindung gelöst durch ein Verfahren, wie es im Patentanspruch 1 angegeben ist.

Bei dem beschriebenen Verfahren wird demnach 2-Keto-L-gulonsäure in einem zweistufigen Veresterungsprozess zu 2-Keto-L-gulonsäureester umgesetzt, wobei die nach dem ersten Veresterungsschritt entstehende Lösung wenigstens teilweise eingedampft und der entstandene Rückstand einem zweiten Veresterungsprozess unterzogen wird. Die Zweistufigkeit der

Veresterung erlaubt es, das durch die Ausgangsstoffe eingetragene und das bei der Reaktion entstehende Wasser wirkungsvoll aus der Reaktionslösung zu entfernen. Diese Entfernung des Wassers aus dem Reaktionsgleichgewicht hat folgende Vorteile:

- Die Veresterung verläuft mit erhöhter Ausbeute. Durch die vollständigere Umsetzung der 2-Keto-L-gulonsäure wird es u.a. möglich, aus der sich anschliessenden Laktonisierung ein Ascorbat mit wesentlich höherer Reinheit zu erhalten. Entsprechend effizienter kann dann auch eine nachfolgende Umsetzung im Ionentauscher und vor allem die Kristallisation von Ascorbinsäure durchgeführt werden.
- Infolge des wasserfreieren oder praktisch ganz wasserfreien Esters entstehen im Laktonisierungsschritt weniger zu Gelbfärbung führende Nebenprodukte. Die Reinigung des möglichen Endproduktes Ascorbinsäure wird dadurch ebenfalls wesentlich wirtschaftlicher. Für ein nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestelltes Natriumascorbat konnte beispielsweise für eine 16,7%ige wässrige Lösung bei 400 nm eine Absorption von 0,315 gemessen werden, während eine entsprechende Lösung von ohne Abtrennung des Wassers in der Veresterung hergestelltem Natriumascorbat eine Absorption von 0,351 erhalten wurde.
- Während der Laktonisierung geht weniger Ester durch Hydrolyse verloren.
- Infolge geringerer Löslichkeit geht bei der Abtrennung des bei der Laktonisierung entstandenen Natriumascorbats weniger Produkt mit der Mutterlauge verloren (z.B. 0,78% gegenüber 1,76% bei einstufiger Veresterung).
- Insgesamt werden in wirtschaftlicherer Weise sowohl eine grössere Ausbeute, als auch eine höhere Reinheit des synthetisierten Ascorbats erzielt.

Gegenüber den in der Einleitung erwähnten Verfahren zur Entfernung des Wassers hat die erfindungsmässige Methode folgende Vorteile:

- Im Vergleich mit dem Abdestillieren des Alkohol/Wasser Gemisches und Trocknen des Destillats mit Molekularsieben werden kürzere Reaktionszeiten erreicht und weniger Energie für Alkoholabdampfung verbraucht.
- Im Vergleich zur Methode durch Abdestillieren des Alkohol/Wasser-Gemisches und Ersatz durch trockenen Alkohol werden ebenfalls kürzere Reaktionszeiten, weniger Energie für Alkoholabdampfung und weniger Energie für die Regenerierung des Alkohols verbraucht.

Vorteilhafte Ausgestaltungen des erfindungsgemässen Verfahrens sind in den abhängigen Ansprüchen angegeben.

Insbesondere wird in dem ersten Veresterungsschritt 2-Keto-L-gulonsäure vorzugsweise in Methanol oder Aethanol sowie in Gegenwart einer Säure wie z.B. Schwefelsäure, Salzsäure oder Sulfonsäuren, bei Reaktionstemperaturen vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und 85 °C, bei bevorzugten Reaktionszeiten zwischen 30 und 180 Minuten, zum entsprechenden Methyl- bzw. Aethylester umgesetzt. Dabei wird typischerweise eine Ausbeute von 95% erreicht, mit etwa 5% verbleibender, nicht umgesetzter 2-Keto-L-gulonsäure. Das Reaktionsgemisch wird dann vorzugsweise bis zur Trockenheit eingedampft, d.h. alles Wasser wird entfernt. Da die entsprechenden Ester sehr stabil sind, entstehen dabei keine Verluste durch Zersetzung. In einem zweiten Veresterungsschritt wird nach Zugabe von vorzugsweise wieder frischem, trockenen Methanol bzw. Aethanol und in Gegenwart einer Säure bei gleichen Bedingungen wie im 1. Schritt der verbleibende Rest von 2-Keto-L-gulonsäure verestert. Die anschliessende Laktonisierung wird durch Zugabe einer Base, vorzugsweise Natriumbicarbonat, bei Reaktionstemperaturen von vorzugsweise Raumtemperatur bis 80 °C und bevorzugten Reaktionszeiten zwischen 30 und 240 Minuten durchgeführt. Das so

erhaltene Natriumascorbat kann anschliessend in Wasser gelöst und mit Hilfe von Ionentauschern zu Ascorbinsäure umgesetzt werden. Reine Ascorbinsäure kann schliesslich durch Kristallisation, Abtrennen und anschliessendes Trocknen erhalten werden.

Eine teilweise Verringerung des Wassergehaltes in der Veresterung kann durch Trocknen des 2-Keto-L-gulonsäure Monohydrats zum entsprechenden Anhydrid vor Zugabe in die Veresterung erreicht werden. Die Gesamtausbeute in Veresterung / Laktonisierung kann dabei auf typischerweise 93% und die Reinheit des Natriumascorbats auf 92% erhöht werden. Die Gelbfärbung während der Laktonisierung kann jedoch nicht vollständig verhindert werden.

Aus Fermentationsprozessen erhaltenes 2-Keto-L-gulonsäure Monohydrat ist oftmals mit Nebenprodukten und Ausgangsstoffen stark verunreinigt, die schwierig abzutrennen sind. In solchen Fällen wird mit Vorteil die folgende Variante des erfindungsmässigen Verfahrens angewendet, in dem solche Verunreinigungen bereits in der Veresterungsstufe effizient abgetrennt werden. Dazu wird nach dem 1. Veresterungsschritt der reine 2-Keto-L-gulonsäureester nach Abkühlen und Kristallisation abgetrennt, die Mutterlauge aufkonzentriert und nach nochmaligem Abkühlen und Kristallisation weiterer Ester abgetrennt. Nach Eindampfen der verbleibenden Mutterlauge wird anschliessend der 2. Veresterungsschritt durchgeführt. Aus dem Reaktionsgemisch wird nach Abkühlen und Kristallisation weiterer 2-Keto-L-gulonsäureester in reiner Form erhalten. Verunreinigungen verbleiben im wesentlichen in der Rest-Mutterlauge. Durch die Weiterverarbeitung des reinen Esters wird es möglich, aus der Laktonisierung ein Natriumascorbat zu erhalten, das zu Pharmaqualität weiterverarbeitet werden kann. Ionenaustausch und Kristallisation können infolge der stark reduzierten Verunreinigungen ebenfalls viel effizienter durchgeführt werden.

Wird der isolierte Ester vor der Laktonisierung zusätzlich einem weiteren Veresterungsschritt unterworfen, so kann der Anteil an 2-Keto-L-gulonsäure noch weiter reduziert werden. Derart hergestelltes Ascorbat hat direkt Pharmaqualität gemäss den nach Pharmacopoeia erforderlichen Reinheitsbedingungen.

Neben der Anwendung des erfindungsmässigen Verfahrens für aus Fermentationsverfahren erhaltenes 2-Keto-L-gulonsäure Monohydrat kann es sehr effizient auch für nach der Reichstein-Methode erhaltenes Diaceton-2-keto-L-gulonsäure Monohydrat (2,3:4,6-Diisopropyliden-2-oxo-L-gulonsäure Monohydrat) angewendet werden. Dazu wird vorteilhaft zuerst Diaceton-2-keto-L-gulonsäure Monohydrat zu 2-Keto-L-gulonsäure hydrolysiert, die dann nach dem erfindungsmässigen Verfahren in einer zweistufigen Veresterung weiter zum Ester und Natriumascorbat umgesetzt wird. Eine Trennung von Hydrolyse und Veresterung ist vorteilhaft, weil dadurch die schwierige Trennung von Aceton/Alkohol-Gemischen vermieden werden kann.

Das erfindungsmässige Verfahren kann weiter durch folgende Beispiele näher erläutert werden, ist jedoch keinesfalls darauf beschränkt:

Beispiel 1

Veresterung und Laktonisierung:

In ein Glasgefäss von 500 ml werden 50 g 2-Keto-L-gulonsäure Monohydrat, Gehalt 99,38 % und 200 ml Methanol gegeben. Unter Rühren werden 0,5 ml konzentrierte Schwefelsäure tropfenweise zugegeben. Anschliessend wird unter Rühren und Aufheizen auf Rückflusstemperatur während 60 Minuten die Veresterung (Schritt I) durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird dann unter Vakuum bei 50 mbar und einer Badtemperatur von 85 °C bis zur Trockenheit eingedampft. Zum Rückstand werden 200 ml Methanol und 0,5 ml

Schwefelsäure gegeben. Dann wird bei gleichen Bedingungen wie bei Veresterung I während 60 Minuten weiter verestert (Schritt II). Das Reaktionsgemisch wird anschliessend auf 30 °C gekühlt und unter Rühren 21,4 g Natriumbicarbonat zugegeben. Nach Aufheizen wird die Laktonisierung bei 63 bis 65 °C während 3 Stunden durchgeführt. Nach Abkühlen auf 25 °C wird das Produkt durch Filtration abgetrennt, zweimal mit je 10 ml Methanol gewaschen und dann unter Vakuum getrocknet. Dabei werden 46,52 g Natriumascorbat, Gehalt 94,8%, erhalten (Ausbeute Veresterung/Laktonisierung 95,03 % d. Th.)

Mit der Mutterlauge werden 0,36 g Natriumascorbat verloren. Zur Bestimmung der Weissheit wird eine Probe des erhaltenen Natriumascorbats in Wasser gelöst. Für eine 16,7 prozentige Lösung wird bei 400 nm eine Absorption von 0,315 gemessen. Eine analog, jedoch ohne Eindampfung nach der ersten Veresterung durchgeführte Reaktion ergibt folgende Vergleichswerte: Es werden 46,92 g Natriumascorbat, Gehalt 89%, erhalten (Ausbeute Veresterung/Laktonisierung 90% d. Th). Mit der Mutterlauge werden 0,82 g Natriumascorbat verloren. Die Messung des Weissheitsgrades bei gleichen Bedingungen wie oben ergibt eine Absorption von 0,351.

Ionentausch und Kristallisation:

46,5 g Natriumascorbat werden in Wasser gelöst. Für die Umsetzung zu Ascorbinsäure wird ein System von Kationen- und Anionentauscherkolonnen verwendet. Für die Kationenkolonne werden 230 ml Amberlit 200 C, für die Anionenkolonne 30 ml Amberlit IRA 900 verwendet. Die erhaltene Ascorbinsäurelösung wird mit Aktivkohle behandelt. Nach Aufkonzentrierung werden durch Kristallisation und Trocknung 37,125 g reine Ascorbinsäure, Gehalt 100%, erhalten. Die Gesamtausbeute 2-Keto-L-gulonsäure Monohydrat zu Ascorbinsäure beträgt 90,03 % d.Th. Die erhaltene Ascorbinsäure entspricht allen Anforderungen der British Pharmacopoeia oder der US Pharmacopoeia. Die thermische Stabilität wird wie folgt gemessen: 3 g werden während 45

Minuten auf 120 °C erhitzt und dann in 15 ml Wasser aufgelöst. Die Absorption bei 420 nm, 3 cm Küvette, ergibt 0,012.

Beispiel 2

In ein Glasgefäß von 500 ml werden 100 g 2-Keto-L-gulonsäure Anhydrid, Gehalt 99,4 %, und 200 ml Methanol gegeben. Unter Rühren werden 0,5 ml konzentrierte Schwefelsäure tropfenweise zugegeben. Anschliessend wird unter Rühren und Aufheizen auf Rückflusstemperatur während 90 Minuten die Veresterung (Schritt I) durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird dann unter Vakuum bei 50 mbar und einer Badtemperatur von 85 °C bis zur Trockenheit eingedampft. Zum Rückstand werden 200 ml Methanol und 0,5 ml Schwefelsäure gegeben. Dann wird bei gleichen Bedingungen wie bei Veresterung I während 90 Minuten weiter verestert (Schritt II). Das Reaktionsgemisch wird anschliessend auf 30 °C gekühlt und 46,5 g Natriumbicarbonat zugegeben. Nach Aufheizen wird die Laktonisierung bei 63 bis 65 °C während 3,5 Stunden durchgeführt. Nach Abkühlen auf 25 °C wird das Produkt durch Filtration abgetrennt, zweimal mit je 20 ml Methanol gewaschen und dann unter Vakuum getrocknet. Dabei werden 102,56 g Natriumascorbat, Gehalt 94,09%, erhalten (Ausbeute Veresterung/Laktonisierung 95,13 % d. Th.).

Beispiel 3

In ein Glasgefäß von 500 ml werden 111,06 g 2-Keto-L-gulonsäure Monohydrat, Gehalt 89,5 %, und 260 ml Methanol gegeben. Unter Rühren wird 1,0 ml konzentrierte Schwefelsäure tropfenweise zugegeben. Anschliessend wird unter Rühren und Aufheizen auf Rückflusstemperatur während 90 Minuten die Veresterung (Schritt I) durchgeführt. Unter Vakuum werden dann vom Reaktionsgemisch 35 g Methanol abgedampft. Nach Abkühlung auf 10 °C werden die entstandenen 2-Keto-L-gulonsäuremethylesterkristalle abfiltriert, zweimal mit je 10 ml Methanol gewaschen und getrocknet. Dabei werden 66,01 g Produkt erhalten. Die Mutterlauge wird am Vakuum bis zum Beginn der Kristallisation

eingedampft, dann auf 10 °C gekühlt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit je 5 ml Methanol gewaschen und getrocknet. Dabei werden weitere 21,20 g Produkt erhalten. Die Mutterlauge wird am Vakuum bei 60 mbar und 50 °C bis zur Gewichtskonstanz eingedampft. Zum Rückstand werden 40 ml Methanol und 0,15 ml Schwefelsäure gegeben. Dann wird bei gleichen Bedingungen wie bei Veresterung I während 90 Minuten weiter verestert (Schritt II). Das Reaktionsgemisch wird anschliessend am Vakuum bis zum Erscheinen von Kristallen eingedampft, dann auf 4 °C gekühlt. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit je 4 ml Methanol gewaschen und getrocknet. Dabei werden weiter 6,85 g Produkt erhalten. Total werden 94.06 g 2-Keto-L-gulonsäuremethylester erhalten (96.44% d. Th.).

Die erhaltenen 94,06 g 2-Keto-L-gulonsäuremethylester werden in 170 ml Methanol suspendiert und 38,7g Natriumbicarbonat zugegeben. Die Laktonisierung wird bei 63 bis 65 °C während 3 Stunden durchgeführt. Nach Abkühlen auf 25 °C wird das Produkt durch Filtration abgetrennt, zweimal mit je 20 ml Methanol gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Dabei werden 88,05 g Natriumascorbat, Gehalt 97,8 %, erhalten (Ausbeute Veresterung / Laktonisierung 89,22 % d. Th.).

Beispiel 4

In ein Glasgefäss von 250 ml werden 50 g Diaceton-2-keto-L-gulonsäure Monohydrat, 4 ml Wasser und 0,5 ml Schwefelsäure gegeben. Unter Rühren wird das Reaktionsgemisch erhitzt. Die entstandene Lösung wird bei einer Badtemperatur von 90 °C während 60 Minuten am Rückfluss gekocht. Dann wird der abgespaltene Aceton, 20,5 ml, abdestilliert. Zum Rückstand werden 100 ml Methanol, dann tropfenweise 0,5 ml Schwefelsäure gegeben. Anschliessend wird unter Rühren und Aufheizen auf Rückflusstemperatur während 60 Minuten die Veresterung (Schritt I) durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird dann unter Vakuum bei 50 mb und einer Badtemperatur von 80 °C bis zur Trockenheit

eingedampft. Zum Rückstand werden 50 ml Methanol und 0,2 ml Schwefelsäure gegeben. Dann wird bei gleichen Bedingungen wie bei Veresterung I während 60 Minuten weiter verestert (Schritt II). Das Reaktionsgemisch wird anschliessend auf 30 °C gekühlt und 15,5 g Natriumbicarbonat zugegeben. Nach Aufheizen wird die Laktonisierung bei 63 bis 65 °C während 3 Stunden durchgeführt. Nach Abkühlen auf 25 °C wird das Produkt durch Filtration abgetrennt, zweimal mit je 10 ml Methanol gewaschen und dann unter Vakuum getrocknet. Dabei werden 32,13 g Natriumascorbat, Gehalt 95,27 %, erhalten (Ausbeute Hydrolyse / Veresterung / Laktonisierung 90,3 % d. Th.)

Beispiel 5

94.06 g analog der in Beispiel 3 beschriebenen Methode hergestellter 2-Keto-L-gulonsäure-methylester wird in 190 ml Methanol suspendiert und unter Rühren werden 0.5 ml konzentrierte Schwefelsäure tropfenweise zugegeben. Anschliessend wird unter Rühren während 60 Minuten auf Rückflusstemperatur aufgeheizt, um verbleibende Reste von 2-Keto-L-gulonsäure zu verestern. Nach Abkühlung auf 40 °C werden 40.3 g Natriumbicarbonat zugegeben. Die Laktonisierung wird bei 63 bis 65 °C während 3 Stunden durchgeführt. Nach Abkühlen auf 25 °C wird das Produkt durch Filtration abgetrennt, zweimal mit je 20 ml Methanol gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Dabei werden 89.53 g Natriumascorbat, Gehalt 98.75 erhalten (Ausbeute: Veresterung/Laktonisierung 95.24 % d. Th.).

25 g des erhaltenen Natriumascorbats werden in 19.5 ml demineralisiertem Wasser aufgelöst. 1.1 g Ascorbinsäure werden zur Neutralisation von noch vorhandenen Spuren von Natriumbicarbonat zugegeben. Die Lösung wird auf 75 °C aufgeheizt und 75 ml heisses Methanol wird tropfenweise zugegeben. Die Suspension wird während weiteren 30 Minuten gekühlt und dann langsam auf 20 °C abgekühlt. Das Produkt wird abfiltriert und mit einem Methanol/Wassergemisch gewaschen und

unter Vakuum getrocknet. Dabei werden 23.04 g trockenes reines Natriumascorbat mit einem Gehalt von 99.4 % erhalten, was den nach Pharmacopoeia erforderlichen Reinheitsbedingungen entspricht.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Ascorbat ausgehend von 2-Keto-L-gulonsäure, bei welchem 2-Keto-L-gulonsäureester mit einem Alkanol und in Gegenwart einer wenigstens katalytischen Menge Säure gebildet wird, dadurch gekennzeichnet, dass , die Veresterung in zwei Stufen durchgeführt wird, wobei die nach dem ersten Veresterungsschritt entstehende Lösung wenigstens teilweise eingedampft und der entstandene Rückstand einem zweiten Veresterungsprozess unterzogen wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Ausgangsmaterial 2-Keto-L-gulonsäure Monohydrat verwendet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Ausgangsmaterial 2-Keto-L-gulonsäure wenigstens teilweise durch Trocknen zu 2-Keto-L-gulonsäure Anhydrid umgesetzt und dann den Veresterungsschritten unterzogen wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Ausgangsmaterial 2-Keto-L-gulonsäure durch Hydrolyse von Diaceton-2-keto-L-gulonsäure (2,3;4,6-Diisopropyliden-2-oxo-L-gulonsäure) mit einer starken Säure hergestellt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass als Ausgangsmaterial Diaceton-2-Keto-L-gulonsäure Monohydrat verwendet wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass nach der Hydrolyse der abgespaltene Aceton vor den Veresterungsschritten abgetrennt wird.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der 2-Keto-L-gulonsäureester durch Zugabe einer Base zu einem Ascorbat laktonisiert wird.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der im ersten Veresterungsschritt entstandene Ester wenigstens teilweise von der Lösung abgetrennt wird bevor diese wenigstens teilweise eingedampft wird.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der im zweiten Veresterungsschritt entstandene Ester wenigstens teilweise von der Lösung abgetrennt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die in den beiden Veresterungsschritten entstandenen Ester jeweils wenigstens teilweise von der Lösung abgetrennt werden.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Abtrennung des Esters aus der Mutterlauge mittels Kristallisation und anschliessender Filtration oder Zentrifugation erfolgt.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass nur der isolierte Ester in der Laktonisierung zum Ascorbat weiterverarbeitet wird.

13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionslösung aus dem ersten und/oder dem zweiten Veresterungsschritt bis zur Trockenheit eingedampft wird/werden.

14. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die erste Stufe der Veresterung bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 85 °C in Gegenwart einer starken Säure während 30 - 120 Minuten durchgeführt wird, das Reaktionsgemisch dann bis zur Trockenheit eingedampft und anschliessend eine zweite Stufe der Veresterung bei gleichen Bedingungen durchgeführt wird.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der isolierte Ester vor der Laktonisierung

in alkoholischer Lösung mit einer wenigstens katalytischen Menge einer starken Säure behandelt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 98/00271

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D307/62 C07H7/02 C07H7/027

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 535 927 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 7 April 1993 cited in the application whole document. in particular page 3 line 14 - 26 and page 2 paragraph 5. -----	1



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 July 1998

Date of mailing of the international search report

30/07/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Riolo, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 98/00271

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 535927 A	07-04-1993	AT 139989 T	15-07-1996
		CN 1071422 A	28-04-1993
		DE 69211936 D	08-08-1996
		DE 69211936 T	07-11-1996
		JP 5194572 A	03-08-1993
		US 5227515 A	13-07-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 98/00271

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D307/62 C07H7/02 C07H7/027

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D C07H

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 535 927 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 7. April 1993 in der Anmeldung erwähnt Ganze Dokument. Insbesondere Seite 3 Zeile 14 - 26 und Seite 2 Absatz 5. -----	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Juli 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30/07/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040; Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Riolo, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 98/00271

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 535927 A	07-04-1993	AT 139989 T	15-07-1996
		CN 1071422 A	28-04-1993
		DE 69211936 D	08-08-1996
		DE 69211936 T	07-11-1996
		JP 5194572 A	03-08-1993
		US 5227515 A	13-07-1993
